Aus der III. Chirurgischen Universitäts-Klinik (im städtischen Robert Koch-Krankenhaus, Berlin)
(Direktor: Professor Dr. E. Gohrbandt).

Die Bedeutung der Splenectomie bei Erkrankungen der Haematopoese

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Stojan Georgiev Pop-Kiroff
aus Sofia

Tag der Promotion: ~~12. November 1940~~ 10. 12. 1940

Rudolph Pfau, Buchdruckerei u. Verlag, Berlin NW. 7, Luisenstr. 21

M 327

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. K r e u z
Referent: Prof. Dr. Erwin G o h r b a n d t

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Bedeutung der Splenectomie bei Erkrankungen der Haematopoese.

Die Erkenntnis, daß enge funktionelle Beziehungen zwischen Milz und Haematopoese bestehen, hat die Milzexstirpation bei gewissen Erkrankungen der Blutbildung als eine berechtigte therapeutische Maßnahme gemacht. Die Aufgabe dieser Arbeit ist es, die Bedeutung der Splenectomie vom chirurgischen Standpunkt aus zu betrachten und zu beurteilen, wobei es erwähnt sei, daß nur diese Erkrankungen für unsere Betrachtung von Interesse sind, die die spezifische Funktion des blutbildenden Systems, die Haematopoese, und nicht die sekundäre reaktive oder symptomatische Erkrankungsformen, die sich als Folge von Stoffwechsel oder andere Störungen sekundärer Art ergeben. Eine weitere Einschräkung des Themas wird in dem Sinne getroffen, daß nur die Erkrankungen der Haematopoese primärer Art betrachtet werden, die Objekt chirurgischer Behandlung sind oder mindestens bei denen früher planmäßige Versuche gemacht worden sind, durch Milzexstirpation gewisse therapeutische Beeinflussung zu erzielen.

Um eine bessere Vorstellung für die Bedeutung der Milz bei der Erkrankung der Haematopoese zu gewinnen, muß man zunächst ein wenig auf die Funktion der Milz eingehen. In dieser Hinsicht interessiert uns am meisten die Rolle, die die Milz in der Haematopoese als blutbildendes und blutzerstörendes Organ einnimmt.

Im embrionalen Leben ist die Milz eine Bildungsstätte für rote Blutkörperchen. Die ersten auftretenden Blutzellen sind große, meist oval geformte Megaloblasten (Knoll, Naegeli). Diese Generation entstammt Gefäßendothelien (Knoll, Naegeli, Maximow). Vorstufen der Leucopoese werden in früher embrionaler Zeit vermißt. Im dritten Embionalmonat treten vereinzelt weiße Blutelemente, und zwar Myeloblasten auf. Bei der Entwicklung der Milz als haematopoetisches Organ geht die Erythropoese der Leucopoese voraus (Kelliker, Helberg, Engel). Nach der Geburt gehört die Milz unter normalen Verhältnissen dem lymphatischen Apparat an, in dem die Lympholikel vorwiegend Lymphocyten bilden. Die lymphocytären Herde sind erst nach dem Auftreten der Myelocyten nachweisbar (Naegeli, Knoll). Unter gewissen pathologischen

Umständen, wie Blutverluste, Infektionen, Knochenmarkstumoren, Leukaemien, Perniciosa u. a., kommt es zur Bildung neben dem lymphatischen auch zu ausgedehnten erythropoetischen Herden (Kast, Krupjuweit, Naegeli, Ziegler, Engel, Fischer, Hirschfeld, Morawitz). Erscheinung, die man als myeloische Umwandlung des Milzgewebes bezeichnet. Diese Umwandlung stellt ein Versetzen der Milz als funktionierendes Organ in früher embrionale Stufe dar. Hieraus wird es verständlich, wie elastisch, anpassungsfähig und mannigfaltig die Milzfunktion auf Bezug der Haematopoese sein kann. Der Milz kommt auch eine blutzerstörende Bedeutung zu, also eine Wirkung, als haemolytisches Organ. Der Reichtum des Milzgewebes an Eisen, welcher anscheinend als Stoffwechselprodukt der Blutmauserung anzunehmen ist, die in vielen Fällen nachweisbare Erythrophagen in dem Milzgewebe, unterstützen die Annahme von gewissen haemolytischen Vorgängen (Lauda). Wie die Blutzerstörung erreicht wird, ist unbekannt, ob sie durch Haemolyse, Phagocytose oder Fragmentation erfolgt, ist noch nicht aufgeklärt. Es sind gewisse Zeichen von physiologischem Haemoglobinabbau in der Milz in Form von Billirubinbildung und zum Teil auch Eisenspeicherung vorhanden. Die Präexistenz eigentlich physologischer oder pathologischer Weise auftretende Haemolyse ist nicht bewiesen (Schminke, Lauda, Naegeli). Die Eisenspeicherung in der Milz ist als beweisbringender Faktor für eine lineale Haemolyse nicht einwandfrei. M. B. Schmidt, Naegeli u. a. konnten an exstirpierten Milzen bei perniciöser Anaemie und haemolytischem Ikterus keine oder nur geringe Eisenreaktion nachweisen. Charakteristische und für eine lienale Haemolyse sprechende Erscheinung ist das Verschwinden der Urobilinkörper nach der Splenektomie (Kohan, Naegeli). Für unsere Betrachtungen ist die haemolytische Funktion der Milz, gleichgültig durch welche Vorgänge sie auch geschieht, von besonderer Wichtigkeit, da es die blutzerstörende Eigenschaft ist, die sie als wesentlicher pathogenetischer Faktor bei den mit haemolytischen Erscheinungen einhergehenden Erkrankungen erscheinen läßt. Die Milz ist kein selbständiges Organ. In anatomischer und funktioneller Hinsicht gehört sie zu dem Rexiculo-Endothelialen-System. Das System, welches als Ganzes in physiologischer und pathologischer Beziehung zur Blutbildung und Blutzerstörung steht. Unter normalen Verhältnissen hat die Milz die führende Rolle bei der Blutzerstörung. Es sind aber unter pathologischen Umständen auch andere Teile des Reticulo-Endothelialen-Systems des Ery-

throcytenabbaues fähig. Bei Einengung des R.-E.-S. durch die Splenectomie kann es zu einer kompensatorischen Hypertrophie der extralienalen Abschnitte kommen, welche die weitere physiologische Blutzerstörung herbeiführen. F. Pagliani hat experimentell nachgewiesen, daß die Entfernung der Milz bei Kaninchen zu einer Größenzunahme der Kupferschen Sternzellen in der Leber und Zunahme der Größe und Zahl der reticulären Markzellen der Lymphknoten führt. Silberberg bestätigt durch experimentelle Untersuchungen an Kaninchen, Meerschweinchen und weißen Mäusen die kompensatorische Hypertrophie des extralienalen R. E. S. die sich durch stabile morphologische Veränderungen auszeichnet. Dieselben Ergebnisse fand M. B. Schmidt an entmilzten Mäusen. Die Frage der vicariierenden Hypertrophie der extralienalen Abschnitte des R. E. S. ist von Wichtigkeit, weil dadurch gewisse Recidiverscheinungen von gesteigerter Haemolyse nach der Splenectomie erklärt werden können (Roth).

Die zweifellosen Beziehungen der Milz zu der Haemapotoese versuchte man auch durch hormonale Wechselwirkungen zwischen Milz und Knochenmark zu erklären, wobei der Milz eine hemmende regulierende Bedeutung in der Knochenmarkfunktion zukommen soll. Diese hypothetische Annahme, die zuerst von Hirschfeld und Weinert geäußert wurde, sollte durch die öfters zu beobachtende Polycythaemie und Auftreten von Jolly-Körperchen nach der Splenectomie begründet werden. Man suchte das Auftreten der Jolly-Körperchen nach der Milzexstirpation besonders bei Perniciosa durch eine Enthemmung der Knochenmarkreifungs- und Abgabe-Funktion zu erklären, da die Jolly-Körperchen kernrestenthaltende Erythrocyten mit unvollständiger intracellulärer Kernauflösung darstellen sollen. Die hormonalen Wechselbeziehungen könnte man so auslegen, daß eine Verschiebung im Sinne der Steigerung der Milzfunktion eine Hemmung der Knochenmarkfunktion bedeutet.

Auch eine Beeinflussung der Leucopoese von Seiten der Milz wird angenommen. Rosenow hat zeigen können, daß leucocytoseerregende Substanzen bei entmilzten Tieren zu einer weit erheblicheren Steigerung der Leucocytenzahl führen als bei Milz habenden Kontrolltieren.

Bekannt ist auch das Ansteigen der Thrombocytenzahl nach der Splenectomie, was auf enge Beziehungen zwischen Milzfunktion und Thrombocytenpoese hindeutet.

Ueber die funktionelle Bedeutung der Milz für den Fett-, Lipoidstoffwechsel, Eisenspeicherung, über die Beziehungen zu dem innersekretorischen Apparat, über ihre Bedeutung für die Steigerung der Körperresistenz gegen Infektionen, Tumorausweiterungen usw., kann in dieser Arbeit nicht eingegangen werden, da diese Aufgaben der Milzfunktion in keinem direkten Zusammenhang zu der Haematopoese stehen.

Für die Beurteilung der Splenectomie als therapeutische Maßnahme bei gewissen Erkrankungen der Haematopoese ist es notwendig, etwas über die allgemeinen Folgen der Milzentfernung für den Organismus vorauszuschicken. Die klinischen Erfahrungen lehren, daß die Milz entfernt werden kann, ohne daß gewisse nennenswerte Schäden für den Organismus zurückbleiben. Es ist natürlich nicht gleich, ob ein normal oder krankhaft funktionierendes Organ entfernt wird. Bei der Exstirpation der pathologisch funktionierenden Milz, der man gewisse, wenn auch nicht ausschließlich pathogenetische Bedeutung zuschreibt, ist eine Aenderung im Sinne einer Besserung oder Heilung zu erwarten. Die Folgen der Splenectomie für die Erkrankungen der Haematopoese werden im Zusammenhang mit den entsprechenden Krankheitszuständen betrachtet.

Wie bereits erwähnt wurde, wird die Milzexstirpation durch eine kompensatorische Umstellung gewisser Zellsysteme gefolgt. Die Funktion der Milz im Rahmen des R. E. S. wird im Laufe der Zeit von den extralienalen Abschnitten übernommen (M. B. Schmidt, Pagliani, Silberberg, Roth). Eine ähnliche vicarriierende Hypertrophie wird von manchen Autoren auch dem lymphatischen System zugeschrieben (Brogsitter, Pawlow, Silvanski).

Da die Milz in enger Beziehung zu der Haematopoese steht, sind selbstverständlich Blutveränderungen von vorübergehendem oder dauerndem Charakter zu erwarten.

Was das rote Blutbild anbetrifft, wird öfters aber keineswegs regelmäßig Polyglobulie beobachtet (Küttner, Schupfer, Brieger, Hirschfeld und Weinert, Naegeli, Bittner, Lauda, Froschbach). Parallel der Polycythaemie geht auch eine Ueberwertigkeit des Haemoglobingehaltes einher (Küttner). Der Milzentnahme unmittelbar folgt eine Verminderung der Erythrocyten mit morphologischen Veränderungen im Sinne der Poicilocytose, Anisocytose und Haemoglobingehaltänderung (Ehrlich, Vulpius). Die letzten Erscheinungen können auch als Folge des operativen Blutverlustes zustandekommen und brauchen deswegen

nicht als ausschließliche Folgen der Milzentfernung zu sein. Nach Henschen sind die sich im Laufe der Zeit einstellenden Polyglobulien vorübergehende Erscheinungen reaktiver Art oder bleibende echte Polycythaemien. Von besonderem Interesse ist das Auftreten von Jolly-Körperchen, welche schon einige Stunden nach der Operation auftauchen und viele Jahre konstant im Blute sich vorfinden können (Hirschfeld, Weinert, Klemperer, Naegeli, Roth, Schilling, Kleeblat). Die Jolly-Körperchen können auch Jahrzehnte nach der Splenectomie nachzuweisen sein. Naegeli fand sie 27 Jahre nach der Splenectomie.

Ein regelmäßiger Befund ist das Auftreten von Normoblasten, welche Erscheinung nur vorübergehender Art ist (Weichsel und Gebhardt).

Das weiße Blutbild weist Veränderungen im Sinne einer Lymphocytose, die mindestens für die Dauer des ersten Jahres vorhanden ist, auf (Kurloff, Staehlin, Weichsel, Henschen u. a.). Im Laufe der Zeit macht sich in der Leucocytose eine Zunahme der Eosinophilen bemerkbar (Ehrlich, Kurloff, Weichsel). Die reaktive Leucocytose ist bei Milzlosen stärker (Rosenow).

Eine leichte Vermehrung der Monocyten ist auch festgestellt worden (Küttner, Karlbaum, Naegeli).

Die Vermehrung der Blutplättchen nach der Splenectomie mindestens für die erste Zeit ist auffallend groß (Hirschfeld, Naegeli).

Die Gerinnungszeit erfährt nach der Milzexstirpation, vorausgesetzt, daß es sich nicht um Thrombopenie gehandelt hat, keine nennenswerte Aenderung. Dagegen ist eine Verkürzung der Blutungszeit beobachtet worden (Brugsch und Gross).

Die osmotische Resistenz der Erythrocyten nach der Splenectomie fanden manche Autoren unverändert, manche leicht erhöht. Pel konnte eine Steigerung von 0,42% auf 0,35% zeigen auch bei gewaschenen Blutkörperchen. Die Vermehrung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten ist experimentell (Lauda) wie auch klinisch (Kulka) beobachtet. Die Ursache dieser Resistenzsteigerung ist unbekannt. Man dachte an eine haemolysierende oder andauende Funktion der Milz (Eppinger), was von anderen Autoren als unhaltbare hypothetische Annahme bezeichnet wird (Lauda).

Eine ganze Reihe von nach der Splenectomie zu erwartenden Ausfallserscheinungen auf Bezug Fett-, Lipoid-Stoffwechsel, Eisen-

speicherung, Immunitätssteigerung u. a. werden ausgezeichnet von dem Organismus als funktionierendes Ganzes ausgeglichen. Naegeli nimmt an, daß die einzige spezifische unersetzbare Milzfunktion, deren Sitz er in der Sinusendothelien sucht, durch das Auftreten von Jolly-Körperchen zum Ausdruck kommt.

Splenectomie bei den Leukaemien.

Das Wesen der Leukaemien ist noch ein Problem. Bei der Lymphadenose und Myelose handelt es sich um generalisierte Systemerkrankungen, die absolut tödlich verlaufen. Es besteht eine Hyperplasie des lymphatischen resp. des myeloischen Apparates, die sich unbeschränkt ausbreitet und irreversibel fortschreitet. Neben den Lymphknoten und Milz für die lymphatischen und Knochenmark für die myeloischen Systeme werden auch embrionale Blutbildungsstätten wie Milz, Leber, Nebennieren u. a. von einer Leucopoese befallen. Das Blut wird überschwemmt durch enorme dauernde Vermehrung der reifen und unreifen und nicht selten hochgradig pathologische Zellelemente. Die genaue klinische Diagnose der Leukaemie ist an exakte haematologische und klinische Untersuchungen gebunden. Der Milz kommt bei der lymphatischen und besonders bei der myeloischen Leukaemie eine wichtige, aber keineswegs kausalpathogenetische Bedeutung zu. Die Milzvergrößerung kann bei der myeloischen Leukaemie ungewöhnliche Dimensionen erreichen und so manchmal das klinische Bild beherrschen. Die große Milz steht auch öfters in dem Mittelpunkt der Beschwerden. Bei der lymphatischen Leukaemie ist die Milz unwesentlich vergrößert. Von dem Gedanken ausgehend, daß die vergrößerte Milz ein wichtiger Faktor in dem Wesen der Krankheit ist, ist man zur Splenectomie geschritten. Die Milzexstirpation ist bei der Leukaemie (es handelt sich dabei um die chronischen Formen, da bei dem stürmischen Verlauf der akuten Erkrankungen keine Operation in Frage kommen kann) wegen der fast immer bestehenden haemorrhagischen Diathese, welche die Blutstillung fast unmöglich macht, besonders wenn perisplenitische Verwachsungen gelöst werden müssen, ein gefährlicher Eingriff. Die ersten Erfahrungen der Splenectomien bei Leukaemie sind tragisch. Nach einer alten Zusammenstellung von Adelmann starben von 54 Operierten 37. Nach Johnston (1908) starben von 49 Milzexstirpierten 43 nach der Operation. Neue Angaben der Literatur berichten von besseren Operationserfolgen. Delhaugne konnte

43 Fälle von splenectomierten Leukaemiekranken zusammenstellen, von welchen 10 die Operation überstanden und 6 gebessert bis 3 Jahre nach der Operation gelebt haben. Nach der Zusammenstellung von Herfarth sind 24 splenectimierte Leukaemiekranke nur 8, die 1 Jahr nach dem Eingriff in gutem Allgemeinzustand gelebt haben. Nach der statistischen Mitteilung von Krumbhaar starben von 80 wegen myeloischer Leukaemie Splenectomierten 47 nach der Operation, 21 später, 2 blieben ungebessert und 7 wurden in guten Allgemeinzustand gebracht. Popper äußert sich, daß die Milzexstirpation bei der Myelose nicht ganz abzulehnen sei. Er berichtet über die Erfahrungen der Mayocklinik von 3 Todesfällen im Anschluß an 45 Splenectomien wegen myeloischer Leukaemie. 30 Fälle davon sind länger als 2 Jahre am Leben geblieben. Auch Toenissen, de Marval, Ziegler berichten von Besserungen. Die besseren Operationsberichtet der neueren Zeit bei der myeloischen Leukaemie sind durch die vorsichtigere Indikationsstellung, durch bessere Operationstechnik und planmäßige Vorbehandlung mit Bluttransfusionen erzielt worden. Eine weitere Bessesrung brachte die Röntgen- bezw. Radium-Bestrahlung der großen Milz. Die Verkleinerung der Milz soll die Operation erleichtern und die Gefahren vermindern. Seefisch und Schilling berichten von einem Kranken von myeloischer Leukaemie, bei der die kombinierte Behandlung eine Besserung von 2½ Jahren brachte. Escudero hat bei vielen Fällen von Myelose die Radiumbestrahlung mit nachfolgender Splenectomie mit guten Ergebnissen durchgeführt. Ein Fall überlebte 16 Monate die Milzexstirpation, der zweite 2½ Jahre, der 3 Fall fand sich 4 Jahre nach der Operation in gutem Zustande, der 4. ist 13 Monate danach an Bronchopneumonie zugrundegegangen.

Giffin berichtet über 43 Splenectomien wegen Myelose mit Operationsmortalität von 7%. 20 Patienten lebten mehr als 2 Jahre, 5 mehr als 3, 2 mehr als 4, 2 mehr als 5, 1 7 Jahre nach der Splenectomie. Es liegen also in der Literatur Mitteilungen von günstiger Beeinflussung der myeloischen Leukaemie vor.

Dabei sei es aber erwähnt, daß die Milzentfernung nicht tief in das Wesen der Erkrankung eingreifen kann. Das, was eventuell für die Aenderung des Krankheitszustandes etwas beitragen könnte, wäre die Entfernung einer, aber nicht ausschließliche Bildungsstätte von pathologischen Blutelementen. Die Leukaemien sind Systemerkrankungen. Deswegen kann die Splenectomie allein nichts an dem Wesen der Krankheit ändern.

Die Beeinflussung der Erkrankung bezieht sich auf die Verminderung der Beschwerden, die sich durch großen Milztumor und seine Komplikationen ergeben. Küttner hat die Splenectomie bei der Myelose als palliativen Eingriff empfohlen, besonders bei Fällen, wo beträchtliche Milztumoren bestehen. Dabei hat er aber vorgeschlagen, die Operation als Probelaparatomie zu beginnen und bei Vorhandensein von perisplenitischen Verwachsungen abzubrechen. Henschen läßt die Pendel- und Wandermilz, die Druckschmerzen durch den Milztumor, die thrombogenen Infarktschmerzen, die intrasplenischen Massen Apoplexien und andere Komplikationen des Milztumors als gerechte Indikation zur Splenectomie gelten.

Von Seiten maßgebender Internisten (Naegeli, Morawitz) wird die Milzexstirpation bei der Leukaemie als „eine grobe Verirrung und völliges Verkennen des Wesens der Leukaemie", ja sogar mit Recht bezeichnet. Gerecht ist die Indikation dann, wenn die Splenectomie gegen die große Milz und dadurch sich ergebende Beschwerden und Komplikationen, aber nicht gegen die Krankheit selbst gerichtet wird. Hirschfeld und Mühsam nehmen an, daß die Milzexstirpation nach Röntgenbestrahlung oft lebensverlängernd und Qual vermindernd wirke, aber weder bei akut erkrankten, noch durch schwere Anaemie und Kachexie heruntergekommenen Patienten in Frage käme. Immerhin ist die Milzexstirpation bei der Leukaemie ein palliativer Eingriff. Bei den lymphatischen Formen der Leukaemie sind die Milzexstirpationen seltener versucht worden, da hier die Milz meist unwesentlich vergrößert ist und keine Beschwerden auslöst.

Splenectomie bei Polyglobulie.

Bei Polyglobulien treten als symptomatische reaktive Formen bei manchen Erkrankungen, z. B. Herzfehlern, Lungenleiden, Milztuberkulosen u. a., oder als primäre Störungen der Erythropoese und diese Anomalie ist wahrscheinlich als eine Heridopathie aufzufassen (Naegeli). Die zuerst von Vaquez 1889 beschriebene Polycythaemia vera ist durch eine primäre Störung der Erythropoese im Sinne einer starken Steigerung der physiologischen Blutbildung, ohne eine extrameduläre Erweiterung des blutbildenden Gewebes. In den Knochen ist ein hyperplastisches rotes Knochenmark, in der Milz Hyperaemie, zuweilen von leichter myeloischer Umwandlung begleitet, zu finden. Die gesteigerte Knochenmarkstätigkeit betrifft manchmal auch die Thrombocythopoese.

Die Milz ist in der Regel vergrößert. Ihr kommt aber keine pathogenetische Bedeutung zu. Die haemolytische Milzfunktion ist entsprechend der Zahl der roten Blutkörperchen erhöht, aber nicht über die Norm hinaus gesteigert (keine Billirubinaemie). Von mancher Seite wird angegeben, daß die hemmende Wirkung der Milz auf das Knochenmark fehle. Neuerdings wird die Möglichkeit auf zentral nervöser Regulation angedeutet.

Rosengard, der die Splenectomie bei Polycythaemie zwecks therapeutischer Beeinflussung vorschlug, ging von der irrtümlichen Vorstellung aus, daß die Ursache der Erkrankung regelmäßig die Tuberkulose der Milz sei. Bessere Einsicht in das Wesen der Erkrankung läßt die Milzexstirpation bei Polycythaemie als kontraindiziert erscheinen (Hirschfeld, Mühsam, van der Velden, Nippendey).

Splenectomie bei perniciöser Anaemie.

Da die Splenectomie längere Zeit planmäßig und mit gewisser Berechtigung ausgeführt wurde, muß auch etwas darüber berichtet werden.

Das Charakteristische bei der Perniciosa liegt in einer Reifungs- und Abgabestörung seitens des Knochenmarks neben einem excessiven Erythrocytenzerfall. Bei der echten Perniciosa liegt bekanntlich ein schwerer pathologischer Zustand von Reifungsstörung, Knochenmarkssperre, gesteigerter Haemolyse und qualitative Störung des Haemoglobinstoffwechsels.

Die Milz ist fast immer etwas, aber nur selten bedeutend vergrößert. Bei den ausgesprochenen Perniciosa-Fällen sind klinische Zeichen der gesteigerten Haemolyse vorhanden (Billirubinaemie). Die Bedeutung der Milz für das Krankheitsgeschehen ist nicht ganz klar. Indem Eppinger eine der Wesenszüge der Krankheit in der hypersplenischen Haemolyse erblickt, faßt Naegeli die gesteigerte Haemolyse als eine sekundär unspezifische Erscheinung, die bei leichten Fällen auch fehlen kann, auf.

Zuerst wurde die Milzexstirpation für die Behandlung der perniciösen Anaemie von Eppinger und de Castello vorgeschlagen. Dabei ging Eppinger von der Vorstellung aus, daß die Entfernung der Milz die gesteigerte Haemolyse beseitigen würde und stützte sich auf die günstigen Ergebnisse der Splenectomie bei dem haemolytischen Ikterus. Klemperer und Hirschfeld empfah-

len die Milzexstirpation von anderen Gedanken ausgehend. Sie meinten mit der Entfernung der Milz eine Reizung und Entfesselung der Knochenmarksfunktion, durch Wegfall gewisser hemmender Wirkung seitens der Milz auf das Knochenmark herbeiführen zu können und suchten die Begründung dieser Hypothese in dem regelmäßig masesnhaften Auftreten der Jolly-Körperchen nach der Splenectomie. Die Wirkung der Milzexstirpation bei der perniciösen Anaemie äußert sich allgemein in vorübergehendem Verschwinden des pathologischen Blutzerfalls, Erhöhung der Erythrocytenzahl, Besserung der haemorrhagischen Diathese. Aenderungen des Blutbildes im Sinne von Heilung sind nie beobachtet worden (Naegeli). Nach der Splenectomie bleiben die krankhaften Blutelemente, Megaloblasten und Megalocyten, bestehen.

Die Milzexstirpation bei der perniciösen Anaemie stellt einen paliativen Eingriff dar, der vorübergehend eine Besserung des Krankheitszustandes herbeiführen kann, sei es durch Herabsetzung der gesteigerten Haemolyse, sei es durch Reizung des Knochenmarks. Die Erfahrungen vieler Autoren stimmen in dieser Hinsicht überein und sprechen von günstigen Einflüssen und Besserungen, die der Splenectomie folgen, allerdings nur in Form von vorübergehenden Remissionen (Anschütz, Brugsch, Decastello, Eppinger, Morawitz, Naegeli, Kohan, Mühsam, Mosse, Ranzi, Siegel, Türck, Lauda u. a.).

Bei der kritischen Beurteilung des therapeutischen Effekts der Splencetomie darf das Vorkommen von Spontanemissionen nicht außer Acht gelassen werden. Seit der Einführung der Lebertherapie von Minot und Murphi hat die Splenectomie ihre Bedeutung als therapeutische Maßnahme bei der Perniciosa verloren. Sogar bei den schwierigen Fällen ist die Indikation nicht aufrecht zu erhalten, denn es ist bekannt, daß die Prognose solcher Fälle durch die Milzexstirpation nicht gebessert wurde (Brugsch und Gross). Außerdem kann man heute durch die injizierbaren Leberpräparate auch schwere Perniciosa-Fälle zur Remission bringen.

Splenectomie bei der Panmyelophtise.

Von dem Gedanken ausgehend, durch Milzentfernung Reiz auf das Knochenmark auszuüben, hat man die Milzexstirpation auch bei Panmyelophthise ausgeführt. Das Wesen der Krankheit ist nicht eindeutig geklärt. Während Frank annimmt, daß es sich um eine

selbständige Erkrankung handelt, glauben Naegeli, Pappenheim u. a., daß jede Anaemie durch Erschöpfung des Knochenmarkorgans in ein aplostisches Stadium übergehen könne. Somit wird die Panmyelophtise als eine reaktive Erscheinung auf gewisse Schädigungen (z. B. Sepsis, Salvarsan, Benzol, Röntgen-, Radium-Strahlen u. a.) aufgefaßt.

Die Milz ist bei der Erkrankung nicht vergrößert. Die Ergebnisse der Splenectomie sind recht widersprechend. Bei der aetiologisch-genetischen Uneinheitlichkeit der Krankheit ist die Splenectomie als generelle Indikation außerordentlich schwierig zu beurteilen. Eppinger, Herfarth, Hirschfeld, Kaznelson, Mühsam, Vogel u. a. können von keinen Erfolgen berichten, während Schilling, Hegler und Griesbach, Brugsch und Gross Besserungen beobachten konnten.

Splenectomie bei der essentiellen Thrombopenie.

Bei dieser Erkrankung hat sich die Milzexstirpation als gerechte Indikation erwiesen. Was das Krankheitsbild anbetrifft sei nur auf einiges hingewiesen, was in unmittelbarer Beziehung zu unserer Betrachtung steht. Die essentielle Thrombopenie ist von der großen Gruppe der mit haemorrhagischer Diathese einhergehenden Erkrankungen sekundärer oder reaktiver Art abzugrenzen und läßt sich meistens als essentielle Erkrankung diagnostizieren. Man kennt akut und chronisch intermittierend verlaufende Formen. Die Erkrankung ist durch Blutungsneigung und dadurch je nach dem Grad derselben verschieden sich ergebenden Komplikationen gekennzeichnet. Das Blutbild zeigt in den blutungsfreien Intervallen außer einer verminderten Thrombocytenzahl keine Besonderheiten. Im Blutungsstadium sinkt die Blutplättchenzahl unter die kritischen Grenzwerte. Auch pathologische Plättchenformen kommen gelegentlich zum Vorschein im Sinne von Plättchenanisocytose und Riesenzellformen. Mit der Blutung geht selbstverständlich auch eine posthaemorrhagische dem Grad nach von der Blutungsstärke abhänggige Anaemie einher. Die Retraktion des Blutkuchens ist schlecht oder fehlend, die Gerinnungszeit normal oder leicht verzögert, die Blutungszeit verlängert. Im Verlaufe der Blutung kann plötzlich ein Umschlag zur Besserung eintreten. Die Thrombocytenzahl steigt dabei langsam an, ohne die Norm zu erreichen. Die eintretende Besserung wird von einer Regeneration in dem haematopoetischen System gefolgt. Die meisten For-

men der essentiellen Thrombopenie verlaufen chronisch recidivierend. Die seltenen akuten Formen setzen plötzlich dramatisch mit starken Blutungen, die manchmal in kurzer Zeit zu beträchtlichen sekundären Anaemien führen, und so das Leben auf das äußerste gefährden, ein. An dem Zustandekommen der Krankheitserscheinungen sind meistens 2 Faktoren beteiligt, die Thrombopenie und ein Capillarfaktor, der unabhängig von der Zahl der Blutplättchen zu sein scheint, da die Blutungsstärke nicht parallel den Thrombocytenwerten geht. Ueber die Pathogenese der essentiellen Thrombopenie herrscht keine Klarheit.

Kaznelson sieht die Ursache der Erkrankung in einer primären hypersplenischen Thrombocytolyse, die Ausdruck einer pathologisch gesteigerten Milzfunktion sei. Er konnte in seinen Fällen eine Anhäufung großer Mengen von Thrombocyten in dem Milzgewebe nachweisen, was allerdings andere Autoren nicht immer bestätigen konnten (Frank). Außerdem suchte er in dem günstigen therapeutischen Effekt der Splenectomie bei der essentiellen Thrombopenie Bestätigung seiner Annahme.

Frank nahm eine Störung der Plättchenbildung, die auf primärer Knochenmarksschädigung im Sinne einer Megacariotoxicose neben ungestörter Erythro- und Leucopoese beruhe, an. Frank und Seeliger haben darauf hingewiesen, daß die Megacariocyten bei der essentiellen Thrombopenie vermehrt und oft abnorm groß als Riesenformen mit vacuoliertem homogenem Plasma und geringer oder fehlender Granulierung mit wenig gebuchteten Kernen sind, wobei keine normale Plättchenbildung im Knochenmark zu finden sei.

Die moderne intravitale Knochenmarksuntersuchung durch die Sternalpunktion bestätigt, daß bei der essentiellen Thrombopenie eine hochgradige und tiefgreifende Reifungsstörung der Megacariocysten mit schwerster Hemmung der Thrombocytopoese vorliegt (Rohr). Rohr nimmt an, daß die Knochenmarksschädigung in Beziehung mit der gesteigerten Milzfunktion stünde und berichtet von einem Fall, in dem die Megacariocytenzahl und Form nach der Splenectomie normal wurden. Er möchte glauben, daß die Milz in der Pathogenese der Krankheit eine wesentliche Bedeutung hat, aber nicht nur als Thrombocyten zerstörendes Organ, sondern auch als hormonal auf die Plättchenbildung wirkender Faktor. Er ist damit mit Klima und Fleischsacker geneigt zu glauben, daß wahrscheinlich es sich um eine Kuppelung zweierlei Faktoren bei dem Zustandekommen der Krankheit handele. Einerseits die Reifungsstörung der Megacario-

der Milz eine aktive durch Hypersplenie oder eine passive Rolle zukommt, ist unklar, jedenfalls würde nur die Megacariocytenreifungsstörung bei normaler Milzfunktion, die fast regelmäßig auftretende cyten und andererseits die gesteigerte Thrombocytolyse. Ob dabei Thrombocytenzahlsteigerung kurz nach der Operation allein nicht recht erklären können. Rohr glaubt, daß die Beteiligung beider Faktoren, Reifungsstörung und periphere Thrombocytolyse, verschieden sein kann, indem bei den chronisch recidivierenden Formen mehr eine Reifungsstörung und bei der akuten mehr eine hypersplenische Thrombocytolyse im Vordergrunde stehe.

Das Vorkommen von Milztumor wird von manchen Autoren als regelmäßige Erscheinung erwähnt (Kaznelson), von anderen als solche nicht immer bestätigt (Frank).

Von dem Gedanken ausgehend, daß die primäre Ursache der Erkrankung in der Milz sitzt, hat Kaznelson die Splenectomie im Jahre 1916 als Behandlungsmethode der essentiellen Thrombopenie ausgeführt. Die ersten Erfolge waren überraschend und in therapeutischer Hinsicht durchaus befriedigend. Nachdem ist die Splenectomie mit dieser Indikation öfter ausgeführt worden. Es liegen in der Literatur reichliche Beobachtungen und Erfahrungen darüber vor. Bevor wir hierauf näher eingehen, seien 2 Fälle von essentieller Thrombopenie, die durch Splenectomie behandelt wurden, hier kurz angeführt:

Fall 1:

Gerhard K., 12 Jahre. Diagnose: essentielle Thrombopenie (Morbus Werlhofi). Das Kind stammt aus gesunder Familie. Kein Anhalt für familiäres Auftreten der Erkrankung. Seit früher Jugend öfters Anfälle von Nasenbluten. Mit 10 Jahren 5 Monate Krankenhausaufenthalt wegen starker Blutungen, die intern behandelt und beseitigt wurden. Am 20. 3. 1939 wird das Kind wegen erneut aufgetretener Blutungen ins Krankenhaus eingeliefert. Das Kind bot das typische Bild der thrombopenischen Purpura. An Brust, Leib, besonders an den unteren Extremitäten reichliche Petechien mit größeren Blutungsflächen gestreut. Unter den Zehnägeln konfluierende bläuliche Flecken. Blutung aus dem rechten Nasenloch. Milz nicht palpabel. Das Haemogramm zeigt bei der Aufnahme keine wesentliche Anaemie. Haemogramm am 20. 3. 1939: zeigt darunter:

Haemoglobin	80%	Blutungszeit: 5 Minuten
Haemoglobin	80%	Blutungszeit: 5 Minuten
Erythrocyten	4,6	Blutgerinnungszeit: 5'12 Min.
Färbeindex	0,87	
Leucocyten	5 600	
Thrombocyten	64 000	

Tabelle 1.

Datum	Erythrocyten	Haemoglobin	Färbeindex	Leucocyten	Differentiell								Thrombocyten	Blutungszeit	Blutgerinnungszeit
					Basophile	Eosinophile	Myelocyten	Jugendliche	Segmentkernige	Stabkernige	Lymphocyten.	Monocyten			
20. 3. 39	4,6	80%	0,87	5,600	—	4	1	—	5	52	32	7	64,800	5′	5—12
21. 3. 39	4,6	80	0,87	5,600	—	4	—	—	5	52	32	7	64,000		
22. 3. 39	4,6	80	0,87	5,000	—	4	—	—	5	52	32	7	60,000	5′	5—10
27. 3. 39	4,5	80	0,87	2,700	—	4	—	—	13	76	3	4			
29. 3. 30	4,2	82	0,97	13,400	—	—	—	—	11	70	9	9	42,000		
3. 4. 39	3,95	85	1,0	8,400	2	6	—	—	8	55	17	12	39,500		
Milzexstirpation am 6. 4. 1939.															
7. 4. 39	3,8	68	1,0	10,400	1	1	—	—	17	75	3	3	46,000		
8. 4. 39	3,5	70	1,0	46,600	1	—	—	—	17	75	3	3	315,000		
11. 4. 39	3,0	62	1,0	24,000	1	3	—	—	11	73	4	11	876,000		
14. 4. 39	3,9	68	1,0	17,000	—	5	—	—	6	71	12	6	652,000		
20. 4. 39	3,9	78	1,0	15,000	1	9	—	—	7	57	15	11	110,000		
24. 4. 39	4,7	86	0,91	8,300	2	5	—	—	3	52	22	16	112,000		
1. 5. 39	4,8	96	0,94	7,800	2	—	—	—	13	24	40	18	122,200		
8. 5. 39	4,9	89	1,0	13,900	—	3	—	1	6	16	58	16	88,000		
27. 10. 39	5,3	104	1,0	5,800	4	1	—	—	8	53	24	10	52,000		
8. 11. 30	5,64	110	0,9	9,100	—	7	—	—	14	41	30	8	118,000		

Es wurde zuerst versucht, durch interne Mittel die Blutung zum Stehen zu bringen. Calcium-, Gelatine- und Clauden-Injektionen konnten keine Besserung des Zustandes herbeiführen, ja sogar 5 Bluttransfusionen von 150 bis 200 ccm waren nicht imstande, die Blutungen zu bewältigen. Die Blutungsneigung wurde mit der Zeit stärker. Am 1. 4. 1939 erfolgte eine starke Nasenblutung von ungefähr 450 ccm. Im Laufe der dritten Woche stellte sich trotz wiederholter Bluttransfusionen eine leichte sekundäre Anaemie ein

(Siehe Haemogramm vom 3. 4. 1939, Tabelle Nr. 1.)

Nach den vergeblichen Versuchen, diesen gefährlichen Blutungen Herr zu werden, gibt der Vater des Kindes endlich die Einwilligug für die bereits seit Tagen vorgeschlagene Splenectomie.

Am 6. 4. 1939 erfolgte die Operation in Aethernarkose. Operationsverlauf und Heilung der Wunde ohne Komplikation. Am 7. 4. 1939 ist die Thrombocytenzahl 46 000. Am 2. Tage 315 000, am 3. Tage 876 000. Gleich nach der Operation haben die Nasenblutungen aufgehört. Leider sind die Blutungszeit und die Blutgerinnungszeit nach der Operation nicht bekannt. Im Laufe der 3. Woche nach der Splenectomie sinkt die Thrombocytenzahl

unter die Norm ab und weist in dem weiteren Verlauf Schwankungen zwischen 90 120 000 auf, wobei keine erneuten Blutungen aufgetreten sind. Anfang des 2. Monats nach der Operation ist eine völlige Regeneration der sekundären Anaemie ereicht.

15. 5. 1939:

Erythrocyten	4,9
Haemoglobin	100%
Färbeindex	1,0.

Im Laufe von einigen Wochen hat sich eine wesentliche Besserung des allgemeinen Zustandes und Befindens eingestellt.

Die pathologisch-histologische Untersuchung der exstirpierten Milz ergab Pulpahyperaemie, einzelne myeloische Elemente, klaffende Sinus mit cubischem Epithelbelag. Dieser Befund wäre nicht recht zu verwerten, da die Pulpahyperaemie durch die Bluttransfusion und die myeloische Umwandlung durch die posthaemorrhagische Anaemie sich erklären ließe.

Mitte Mai 1939 wurde das Kind als gebessert entlassen.

Bei den Kontroll-Nachuntersuchungen am 27. 10. 1939 und 8. 11. 1939 wird eine Thrombocytenzahl von 52 000 und 118 400 festgestellt. Trotz unterschwelliger Blutplättchenzahl sind keine Blutungen mehr aufgetreten.

Fall 2:

Horst M., 17 Jahre alt. Diagnose: essentielle Thrombopenie, Milztumor. Pat. stammt aus gesunder Familie, kein Anlaß für familiäres Auftreten der Erkrankung. Früher immer gesund gewesen. Am 9. 5. 1939 wird er im Krankenhaus zur klinischen Behandlung mit der Diagnose essentielle Thrombopenie eingeliefert. Es bestanden akut aufgetretene Nasen-, Magen- und Darmblutungen, begleitet von einer in kurzer Zeit sich entwickelte posthaemorrhagische Anaemie.

Haemogramm vom 10. 5. 1939 zeigt darunter:

Erytrhocyten	2,9
Haemoglobin	64%
Färbeindex	1,1
Leucocyten	12 400
Thrombocyten	193, 400

Vom 9. 5. 1939 bis 27. 6. 1939 versucht man mit internistischer Behandlung (Calcium, Gelatine, Sangostop u. a.), die immer wieder auftretende Blutung zu beseitigen. Die in dieser Zeit gemachten insgesamt 5 Bluttransfusionen von 200—250 ccm konnten die Blutungen nicht zum Stehen bringen. Im Laufe der Erkrankung konnte eine allmählich fortschreitende Vergrößerung der Milz verzeichnet werden, wobei diese Vergrößerung natürlich sich teilweise auch durch die Bluttransfusionen erklären ließe.

Die geplante Milzexstirpation wurde am 27. 6. 1939 in Aethernarkose ausgeführt. Operationsverlauf ohne Zwischenfälle. Auf Grund einer Bauchdeckeneiterung in der Schnittwunde traten hohe Temperaturen auf. Nach Eröffnung des Abscesses erfolgte Spontanheilung der Wunde.

Tabelle 2.

Datum	Erythrocyten	Haemoglobin	Färbeindex	Leucocyten	Differentiell								Thrombocyten	Blutungszeit	Blutgerinnungszeit
					Basophile	Eosinophile	Myelocyten	Jugendliche	Segmentkernige	Stabkernige	Lymphocyten	Monocyten			
10. 5. 39	2,9	64%	1,1	12,400	—	6	—	—	50	18	14	12	193,400	2′30″	3—11′
24. 5. 39	2,3	46	1	23,000	—	2	—	1	40	13	33	11			
30. 5. 39	2,3	50	1	1,500	—	4	—	—	40	4	30	18	101,200		
1. 6. 39	3,2	52	0,87	1,200	—	2	—	—	32	2	34	30	89,600		
5. 6. 39	2,8	42	0,75	1,200	2	—	—	—	18	24	40	16	112,000	5′45″	
16. 6. 39	3,4	58	0,85	2,900	2	—	—	—	22	12	48	28	142,800		
21. 6. 39	3,7	59	0,80	2,800	—	2	—	—	20	2	50	18	198,000		
Milzexstirpation am 27. 6. 39.															
28. 6. 39	3,8	75	0,98	20,600	—	2	—	—	60	23	4	11	334,800		
30. 6. 39	3,6	68	0,94	18,200	—	1	—	—	12	15	12	10	439,000		
3. 7. 39	3,8	70	0,9	10,300	—	7	—	—	44	25	21	8	615,000	1′,30″	3′
5. 7. 39	3,9	70	0,89	7,600	1	10	—	—	38	11	25	15	819,000		
7. 7. 39	3,9	70	0,89	7,500	—	9	—	—	33	9	30	19	702,000		
7. 7. 39	5,2	75	0,87	5,200	—	4	—	—	17	5	46	28	244,200		
23. 7. 39	4,6	75	0,89	6,00	—	2	—	—	26	3	69	—	380,000		

Einen Tag nach der Operation stiegen die Thrombocyten von 198 000 auf 334 800, um 8 Tage danach (5. 7. 1939) die Zahl von 819 000 zu erreichen. Am 4. 7. 1939, also 1 Woche nach der Operation, trat eine kleine Nasenblutung auf. Sonst keine Schleimhautblutungen des Intestinaltraktus.

Es tritt allmählich eine Regeneration der Anaemie ein. Der allgemeine Zustand und das Befinden ändert sich zusehends. Nachdem die Blutplättchenzahl den Höhepunkt von 819 000 erreicht hat, sinkt sie auf den normalen Wert von 244 200 und bleibt bis zur Zeit der Entlassung (Ende August 1939) mit gewissen Schwankungen von 250 000 bis 380 000 in dieser Höhe stehen. Die Blutungszeit kehrt von 8 Minuten (20. 5. 1939) auf 1 Minute und 30 Sekunden (3. 7. 1939) zurück.

Die exstirpierte Milz wies außerordentlich stark klaffenden Sinus, spärliche Follikel, spärliche myeloische Elemente auf. Ende August 1939 wurde der Pat. als gebessert entlassen.

Die therapeutische Beeinflussung der essentiellen Thrombopenie besteht im Aufhören der lebensbedrohenden Blutungen und damit einhergehende Besserung des allgemeinen Zustandes mit Regeneration der sekundären Anaemie. Charakteristisch ist der postoperative steile Anstieg der Thrombocytenzahl, eine Erscheinung, welche von vielen Autoren beobachtet worden ist (Kaznelson, Frank, Wahlquist, Gilksberg, Eiosan, Brown, Pemberton u. a.). Auch bei unseren Fällen konnte man ein Ansteigen der Thrombocytenzahl bestätigen: im Falle 1) von 39 500 (3. 4. 1939) auf 876 000 innerhalb von 6 Tagen, im Falle 2) Anstieg von 198 000 (21. 6. 1939) auf 334 800 ein Tag nach der Operation und 819 000 am Ende der ersten Woche nach der Splenectomie.

Evans und Fawler haben mit der Allenschen Volumetrischen Methode das mengenmäßige Verhalten der Blutplättchen nach 17 Milzexstirpationen, nach 6 Geburten und nach 18 verschiedenen Operationen verfolgt. Postpartum und nach verschiedenen Interventionen wurde ein geringfügiges Ansteigen der Blutplättchenkurve beobachtet, dagegen ein außerordentlich starkes der Thrombocytenwerte nach der Splenectomie. Der Anstieg der Blutplättchen ist meist vorübergehender Natur. Im Laufe der Zeit stellen sich wieder subnormale Werte ein. In unserem Fall 1) sinkt die Zahl von 876 000 im Laufe einiger Monate auf einen Durchschnittswert von 100 000. Im Falle 2) sind die Thrombocytenwerte verhältnismäßig längere Zeit (8 Wochen beobachtet) hoch geblieben. Es wäre möglich, daß die Wundeiterung auch etwas dazu beigetragen hat. Es sind auch Fälle beobachtet worden, in denen es überhaupt zu keinem Anstieg der Thrombocytenwerte nach der Splenectomie gekommen ist (Htuke, Vogel). Trotzdem sind auch in diesen Fällen günstige Beeinflussungen im Sinne Aufhören der Blutungen nach der Splenectomie registriert worden. Daraus ersieht man, daß die Besserung des Krankheitszustandes nicht unbedingt an den Thrombocytenanstieg gebunden ist. Dafür spricht auch die Tatsache, daß nach dem Absinken der Thrombocytenwerte im Laufe der Zeit nach der Splenectomie keine erneuten Blutungen mehr auftreten. Anschütz sieht in dieser Erscheinung den Beweis, daß die Blutungen nicht nur Folge der Thrombopenie sind und nimmt an, daß die Milz in gewisser funktioneller Beziehung zu dem Capillarfaktor stehe. Die verlängerte Blutungszeit kehrt zur Norm zurück. Diese charakteristische Aenderung konnten wir auch in unserem Fall 2) beobachten. Vor der Ope-

ration Blutungszeit: 8 Minuten (20. 5. 1939), danach 1 Minute und 30 Sekunden (3. 7. 1939).

Der günstige Effekt der Splenectomie, der sich, abgesehen von der Thrombocytenzahl, in plötzlichem Aufhören der Blutungen äußert, könnte in dem Sinne gewertet werden, daß die Milzentfernung von einer Capillarabdichtung gefolgt wird (Morawitz, Hirschfeld, Anschütz). Nur so lassen sich auch die guten Operationsergebnisse mit verhältnismäßig geringer Mortalität und wenigen Verblutungszwischenfällen erklären. Anschütz gibt eine Mortalität von 10% an. Eine Zusammenstellung Whipples ergibt von 213 28 Todesfälle nach der Operation, also 13,11%. Eine Zusammenstellung von Henschen ergibt auf 60 Fälle 10 Todesfälle, 17,72% Mortalität. Natürlich ist die Operationsmortalität bei der akuten Form wesentlich höher, da es sich meistens um Patienten mit hochgradiger sekundärer Anaemie und schlechtem Allgemeinzustand handelt. Pemperton gibt bei den akuten Fällen eine Operationsmortalität von 18% an. Als Todesursache der Splenectomie bei essentieller Thrombopenie führt Henschen schweren postoperativen Kollaps, Herztod, subphrenischen Abceß und Sepsis, Narkosetod, Pneumonie und Venenthrombose auf.

In welcher Weise die Splenectomie auf das Krankheitsgeschehen wirkt und welche Stellung die Milz in der Pathogenese der Krankheit einnimmt, ist nicht ganz klar. Jedenfalls sind die Erfolge und die lebensrettende Bedeutung der Milzexstirpation unbestreitbar. Die in den meisten Fällen eintretende Besserung repräsentiert sich im Aufhören der Blutungen, Sinken der Blutungszeit, rasch einsetzender Regeneration der posthaemorrhagischen Anaemie mit Erhöhung der Erythrocytenwerte und Haemoglobingehalt und nicht zuletzt Plättchenzahlanstieg. Ueber die Dauerergebnisse der Operation liegen günstige Mitteilungen vor. Mühsam, Kaznelson konstatierten nach 5—6½ Jahren vollständige Heilung mit Blutplättchenzahlen von 100 000—200 000. Schloffer konnte Wiederauftreten von Petechien und Nasenbluten im Anschluß an Grippe, Abortus oder auch bei gutem allgemeinen Zustand beobachten. Frank berichtet von einigen Fällen, welche nach der Operation im Laufe der Zeit an einer extremen Anaemie zugrunde gegangen sind.

Die Frage nach der Dauerheilung ist noch nicht eindeutig beantwortet. Nach einer Zusammenstellung von Leschke und Wittkowes im Jahre 1926 sind von 57 Fällen 9 gestorben, 2 unbeeinflußt, 46 entschieden gebessert oder geheilt. Pemberton berichtet von

57 Fällen von essentieller Thrombopenie, bei denen die Splenectomie in der Mayoklinik ausgeführt wurde. In 63% der Milzexstirpationsfälle war die Besserung anhaltend, bei 35% entstanden nach der Operation noch leichte Rückfälle. In einem Fall wurde die Krankheit in die schwere Form zurückgeworfen und die erwähnten Recidivanfälle (Wahlquist, Pemperton, Schloffer) lassen sich nicht befriedigend erklären. Es ergibt sich im allgemeinen, daß die Splenectomie bei der essentiellen Thrombopenie der internen Behandlung überlegen ist. Brown und Elliot haben von 21 Patienten, darunter 5 Kinder, 10 durch Splenectomie behandelt. Ein Patient davon ist 1½ Jahr danach an einem Recidiv gestorben, 5 sind dadurch gebessert und 4 geheilt, die übrigen 11 wurden intern behandelt, 1 Patient davon starb, 5 blieben unverändert, 2 wurden gebessert, 3 geheilt. Die Beobachtungszeit betrug 4½ Jahre. Auch diese Analyse spricht für die therapeutische Ueberlegenheit der Splenectomie. Natürlich gibt es leichte Fälle, bei denen man mit interner Behandlung auskommen kann, dabei handelt es sich aber nur um vorübergehende Besserungen. Die Milzexstirpation läßt sich für die mittelschweren und schweren Fälle von essentieller Thrombopenie als eine gerechte Indikation aufrechterhalten.

Auch in unseren 2 Fällen hat die Splenectomie nach Versagen der inneren Behandlungsmethoden ihren lebensrettenden und therapeutischen Effekt gezeigt.

Die Splenectomie bei haemolytischem Ikterus.

Die besten Resultate hat die Splenectomie bei dem haemolitischen Ikterus erzielen können. Hierbei handelte es sich meist um eine dominant familiär auftretende Konstitutionserkrankung (Naegeli). In Deutschland wurde das Krankheitsbild zuerst von Minkowski im Jahre 1910 beschrieben, der sie haemolytischer Ikterus nannte.

Bekanntlich haben die Kranken häufig geringe oder gar keine Beschwerden neben einer ziemlich oft chronisch auftretenden Gelbsucht. Nicht immer aber sind die Kranken „mehr gelb als krank". Es können auch beträchtliche Krankheitserscheinungen, wie Mattigkeit, Kopfschmerzen, Blutungsneigung, nicht allzu selten kolikartige Schmerzen im Oberbauch in der Gegend von Milz und Leber auftreten. Der Ikterus ist meistens nicht sehr intensiv. Oft handelt es sich nur um Subikterus. Das Blutbild zeigt eine besondere Art von roten Blutkörperchen, die eine vererbbare Anomalie darstellen

(Naegeli). Naegeli sprach von Sphärocytose. Trotz Mikrosphärocytose ist der Volumenwert für das einzelne rote Blutkörperchen nicht vermindert (Naegeli). Die zweite Eigentümlichkeit der Erythrocyten, nämlich das Vorhandensein von verminderter osmotischer Resistenz der roten Blutkörperchen wurde zuerst von Chrauffard beschrieben. Dabei besteht eine Erhöhung der oberen wie der unteren Resistenzgrenze. Der Grad der verminderten osmotischen Resistenz ist wechselnd, und zwar schon bei gleichem Erkrankungsfall.

Es sind auch Fälle von congenitalem haemolytischem Ikterus beschrieben, in denen die Erythrocyten wenigstens zeitweise normale Resistenzwerte aufwiesen (Naegeli und Fraenkel, Meulengracht, Gruschmann, Morawitz, Simmel, Resch).

Bei den Familienforschungen von Gensslen fehlte bei den leichten Affektionen in 10% der Fälle die verminderte osmotische Resistenz. Gensslen hat neben der Sphärocytose auch eine Reihe von konstitutionellen Anomalien, wie Turm- oder große Rundschädel, Abflachung des Nasenrückens, enge Zahnbogen mit Spitzengaumen, Stellungsfehler der Zähne u. a. beobachtet. Dies alles soll eine Bestätigung für die konstitutionelle Natur der Erkrankung sein. Das Blutbild zeigt das Charakteristikum der gesteigerten Knochenmarktätigkeit. Es sind zahlreiche Reticulocyten und andere pathologische Formen, wie sie bei sekundären Anaemien mit gesteigerter Regeneration auftreten. Die Billirubinwerte im Blut sind erhöht.

Die Milz ist meist mehr oder weniger vergrößert und kann in ihrer Größe wechseln. Es ist auch öfters beobachtet worden, wie im Laufe der Erkrankung die Milz allmählich größer wurde. Ueber die Pathogenese der Krankheit herrscht keine Klarheit. Die haemolytische Natur der Erkrankung ist allgemein angenommen. Dafür spricht auch die vorhandene Erythrocytenzerstörung, das Vorkommen von Gallenfarbstoffen im Blut usw. Van den Berg, Kaznelson, Gaensslen, Naegeli, Rich haben nachweisen können, daß in dem Milz-Venenblut ein stärkerer Gehalt an Gallenfarbstoffen getroffen wird, als in dem übrigen venösen und arteriellem Blut.

Eppinger sieht das Wesen der Erkrankung in einer gesteigerten Milzhaemolyse, wobei er den Befund der verminderten osmotischen Resistenz unberücksichtigt läßt. Die Hauptstütze seiner Annahme sieht er in dem Erfolg der Splenectomie. Die hypersplenische Natur der Krankheit haben auch Minkowski und Chauffard

vermutet, wobei sie als primäre eine Milzschädigung annahmen. Andere Autoren (Gaensslen, Schüpbach, Widal, zum Teil auch Naegeli) suchen die primäre Ursache nicht in einer gesteigerten Milzhaemolyse, sondern in der Minderwertigkeit der Erythrocyten bezw. des Erythroblastenapparates und fassen die gesteigerte Haemolyse nur als Folge dieser Anomalie auf, wobei der Milz bei dieser Annahme nur eine passive haemolytische Rolle zugegeben wird.

Es ist auch die Frage öfters diskutiert worden, ob die Minderwertigkeit und osmotische Schwäche der Erythrocyten nicht als Folge der gesteigerten Milzfunktion resultieren kann, wobei die roten Blutkörperchen in der Milz angedaut werden und so leichter zugrunde gehen. Daß enge Beziehungen zwischen Milzfunktion und osmotischer Erythrocytenresistenz bestehen, spricht auch die oft gemachte Feststellung, daß die Entmilzung zu einer Erhöhung der Resistenzwerte führt (Bolt und Heeres, Eppinger, Pel, Loesch, Witz und Zimmermann). Diese Erscheinung würde aber nur dann für eine aktive Milzhaemolyse sprechen, wenn wir annehmen, daß die verminderte Resistenz eine Schädigung des Blutkörperchens und Herabsetzung seiner Vitalität mit Neigung zur Auflösung bedeutet. Das Vorhandensein von haemolytischen Erscheinungen nach der Splenectomie spricht gegen diese Annahme (Lauda). Heilmayer hat durch Punktion der Milzarterie und Milzvene während der Splenectomie feststellen können, daß die Erythrocyten bei Passieren der Milz zu einer zu Kugelgestalt führenden morphologischen Strukturänderung mit eintretender Verminderung der osmotischen Resistenz führen. Heilmayer sieht in der Kugelgestalt eine Folge der pathologischen Milzfunktion und keine primäre Erkrankung des Erythroblastenapparates. Natürlich würde die erythrocytenandauernde Funktion der Milz nur dann eine pathogenetische Bedeutung für den haemolytischen Ikterus haben können, wenn die andauernde Milzfunktion als eine Vorstufe des Erythrocytenunterganzes angesehen werden muß. Und das scheint sich nicht zu bestätigen. Es sind öfters Fälle beobachtet worden, bei denen nach der Splenectomie der abnorme Bau und verminderte osmotische Resistenz bestehen blieben. In diesem Sinne sprechen Beobachtungen von Naegeli, Pollitzer, Chauffard, Roth, Gaensslen, Kleeblat. Vogel nimmt sogar an, daß die herabgesetzte osmotische Resistenz in keinem direkten Zusammenhang mit der gesteigerten Haemolyse stehe. Enge Beziehungen zwischen Milz und Knochen-

mark liegen deutlich zutage. Es scheint, daß die Entmilzung bei dem haemolytischen Ikterus die Erythropoese im günstigen Sinne beeinflußt und zur Produktion widerstandsfähiger Blutelemente führt (Lauda). So würde man sich erklären können, wie die Resistenzsteigerung der Erythrocyten nach der Splenectomie zustande kommt. Es scheint, daß zwei verschiedene Faktoren an dem Zustandekommen der Krankheit gleichbedeutend beteiligt sind, einmal die Minderwertigkeit des Erythroblastenapparates und zweitens die gesteigerte Milzhaemolyse. Welcher von diesen beiden Faktoren den ursächlichen pathogenetischen Charakter trägt, ist unbekannt.

Außer dem congenitalen haemolytischen Ikterus sollte es noch erworbene Formen geben. Ueber die Selbständigkeit des Krankheitsbildes stimmen die Angaben nicht überein. Gaensslen z. B. sieht bei dem sogenannten erworbenen haemolytischen Ikterus Individuen mit haemolytischer Konstitution, die lange latent geblieben ist und unter Wirkung gewisser exogener Faktoren plötzlich manifest wird. Das Krankheitsbild des erworbenen haemolytischen Ikterus ist zuerst von Heym beschrieben. Von manchen Autoren werden noch ganz uncharakteristische Fälle von erworbenem haemolytischem Ikterus, der bei manchen Pneumonieformen, Lues und Carcinom, gelegentlich auftritt, auch dazu gezählt. Adler und Meulengracht lehnen die Selbständigkeit des erworbenen haemolytischen Ikterus ab, da sie nach Meulengracht keine nosologische Einheit darstellen. Auf diese Frage näher einzugehen, ist es nicht Aufgabe dieser Betrachtung.

Bessere Einsicht in die pathogenetische Bedeutung der Milz für die Erkrankung läßt sich durch die klinischen Erfahrungen gewinnen.

Bevor über die Erfolge der Splenectomie geredet wird, ist zu sagen, daß die operativen Eingriffe bei den mit wesentlichen Erscheinungen und Beschwerden einhergehenden Fällen angezeigt sind. Die Splenectomie bei dem haemolytischen Ikterus ist zuerst von Eppinger vorgeschlagen worden (1913). Seitdem ist diese Indikation allgemeines Gut der modernen Chirurgie geworden.

Zunächst seien zwei mir zur Verfügung gestellte Fälle, die durch Splenectomie behandelt wurden, kurz erwähnt.

Fall 1:

Herbert L., 11 Jahre. Diagnose: Familiärer haemolytischer Ikterus. Vater wegen haemolytischen Ikterus splenectomiert, Mutter gesund. Bei einem Bruder wurde wegen h. J. Milzexstirpation durchgeführt. Pat. als

Kind Mumps. Seit dem 3. Lebensjahr oft Ikterus mit begleitenden Schmerzen im linken Hypochondrium. Wegen häufig auftretender Gelbsucht und kolikartiger Schmerzen im Oberbauch Ueberweisung durch den behandelnden Arzt mit der Diagnose „familiärer Ikterus" zwekes Splenectomie. Am 27. 6. 1938 Aufnahme. Die Diagnose des überweisenden Arztes wurde durch klinische Untersuchungen bestätigt. Es bestand dabei mäßiger Ikterus, vergrößerte palpaple Milz. Haemogramm: vom 23. 6. 1938:

Erythrocyten	2,9	Reticulocyten	104‰
Leucocyten	8 900	Anisocytose	++
Haemoglobin	68%	Pelicilocytose	+
Färbeindex	1,1	Polychzromasie	—
Basophile	2%		
Eosinophile	6%	Thrombocyten	127 000
Myelocyten	—		
Jugendliche	—		
Stabkernige	4		
Segmentkernige	55		
Lymphocyten	25		
Monocyten	8		

Osmotische Erythrocytenresistenz:

Spur	0,6
deutlich	0,5
stark	0,46
komplett	0,16

Bilirubin im Blut: 5,12 mg%.

Es besteht also eine sekundäre Anaemie, Billirubinaemie, leichte Eosinophilie und verminderte osmotische Resistenz der Erythrocyten.

Am 28. 6. 1938 wird die Milzexstirpation in Aethernarkose ausgeführt. Komplikationsloser Verlauf der Operation, Heilung per prima. Sofortiges Verschwinden des Ikterus mit Besserung des Allgemeinzustandes und -befindens. Haemogramm vom 6. 7. 1938 zeigt:

Erythrocyten	4,1	Thrombocyten	426 400
Leucocyten	7 700	Reticulocyten (nicht gezählt)	
Haemoglobin	92%		
Färbeindex	1,0	Anisocytose	+
Basophile	1	Poicilocytose	+
Eosinophile	3	Polychromasie	—
Myelocyten	—		
Jugendliche	—	Billirubin im Blut 0,64mg%	
Stabkernige	8	Osmotische Erythrocytenresistenz:	
Segmentkernige	65	Spur	0,65
Lymphocyten	10	deutlich	0,5
Monocyten	13	stark	0,46
		komplett	0,16

eine schnelle Regeneration der Anaemie. Der Haemoglobingehalt geht innerhalb von ungefähr 10 Tagen von 68% auf 92%, Erythrocytenzahl von 2,9 auf 4,1, Billirubinaemie sinkt von 5,11 mg% auf 0,64 mg%, was auf

eine maximale Einschränkung der haemolytischen Erscheinungen deutet. Die osmotische Resistenz ist wenigstens für die kurze Beobachtungszeit unverändert geblieben. Pat. ist Ende Juni 1938 als geheilt entlassen worden. Leider ist eine Kontrollnachuntersuchung ausgeblieben.

Fall 2:

Angelika G., 7 Jahre. Diagnose: familiärer haemolytischer Ikterus. Vater mit 12 Jahren Milzexstirpation wegen h. I., Mutter gesund, Geschwister gesund. Als 6wöchiger Säugling starke Anaemie. Bekannt ist nach Angaben der Mutter ein Haemoglobingehalt von 15%. Oefters ist Gelbsucht begleitet von kolikartigen Schmerzen im Oberbauch aufgetreten. Wegen Häufigwerden dieser und zunehmender Beschwerden Ueberweisung durch den behandelnden Arzt ins Krankenhaus mit der Diagnose „haemolytischer Ikterus". Krankenhausaufnahme 12. 4. 1939. Bestätigung der Diagnose. Bei der klinischen Untersuchung wurde Ikterus und eine wesentliche Vergrößerung der Milz festgestellt. Haemogramm (12. 4. 1939):

Erythrocyten	3,2	Reticulocyten	146‰
Haemoglobin	64%	Poicilocytose	++++
Färbeindex	1,0	Anisocytose	+
Leucocyten	9 600	Polychromasie	—
Basophile	2	Bilirubin im Blut:	
Eosinophile	2	Thrombocyten	352 000
Myelocyten	—		
Jugendliche	—	Osmotische Resistenz d. Erythrocyten:	
Stabkernige	6	Spur	0,8%
Segmentkernige	66	deutlich	0,6
Lymphocyten	22	stark	0,35
Monocyten	3	komplett	0,1.

Am 21. 4. 1939 Milzentfernung. Glatter Verlauf der Operation. Heilung per prima. Rasches Verschwinden des Ikterus. Schon eine Woche nach der Splenectomie tritt eine Regeneration der Anaemie ein. Haemogramm vom 28. 4. 1939:

Erythrocyten	3,8	Rexiculocyten	58‰
Haemoglobin	84%	Poicilocytose	++
Färbeindex	1,1	Anisocytose	—
Leucocyten	9 600	Polychromasie	—
Basophile	1	Billirubin im Blut:	—
Eosinophile	3	Thrombocyten	561 000
Myelocyten	—		
Jugendliche	—	Osmotische Resistenz d. Erythrocyten:	
Stabkernige	—	deutlich	0,45
Segmentkernige	57	Spur	0,6%
Lymphocyten	22	stark	0,46
Monocyten	17	komplett	0,1

Die osmotische Resistenz steigt also von 0,8% auf 0,6%. Mit den objektiv nachweisbaren Zeichen der Besserung geht auch eine solche des allgemeinen Zustandes und Befindens einher.

Am 8. 5. 1939 Entlassung als geheilt.

Auch aus unseren 2 Fällen von angeborenem haemolytischem Ikterus ist die therapeutische Bedeutung der Splenectomie ersichtlich. Schlagartiges Verschwinden des Ikterus. Regeneration der Anaemie. Verschwinden der Billirubinaemie, Erhöhung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten.

Im Laufe der Zeit sind sehr viele Splenectomien ausgeführt worden und reichliche Erfahrungen der Literatur bekannt geworden. Die Mortalität der Milzexstirpation bei dem haemolytischen Ikterus ist gering. Die operativen Schwierigkeiten können in den perisplenitischen Verwachsungen und großen Blutfüllung der Milz bestehen. Nach einer Sammelstatistik von Henschen von 257 Fällen, wobei 129 splenectomiert wurden, sind 4 Todesfälle nach der Operation bekannt, also 3½ Mortalität. Eppinger berichtet über 11 Operationen ohne Todesfall. Die allgemein günstigen Ergebnisse der Splenectomie bei haemolytischem Ikterus werden von vielen Autoren bestätigt (Eppinger, Meulengracht, Naegeli, Gligsberg, Gregoire, R., Heilmeyer u. v. a.).

Es liegen viele Beobachtungen vor, bei denen nach der Splenectomie die Anomalie und die Resistenzschwäche der Erythrocyten wenig oder unverändert geblieben sind (Naegeli, Pollitzer, Gänsslen, Vogel u. a.).

Recidive im Sinne Wiederauftretens des Ikterus und der Anaemie sind auch beobachtet worden (Naegeli, Roth, Sauer). Sie sind durch die kompensatorische Hypertrophie der extralienalen Hypertrophie des Reticulo-Endotheliale Systems zu erklären (Roth). Im Allgemeinen sind klinische Dauerheilungen ohne Recidive beobachtet worden. Elliot und Kanavel berichten über eine Dauerheilung von 27 Jahren.

Die sehr guten therapeutischen Ergebnisse der Splnectomie bei haemolytischem Ikterus weisen darauf hin, daß die Milzentfernung tief in das Wesen der Erkrankung greift und, wenn sie nicht imstande ist, die angeborene Anomalie des Erythroblastenapparates völlig zu beseitigen doch eine klinische Heilung herbeiführt.

Die Sichelzellanaemie, die eine konstitutionelle Erkrankung darstellt, st kein Objekt für die chirurgische Behandlung.

Zusammenfassung.

Bei den Erkrankungen der Haematopoese kommt der Milz als haemolytischer Faktor gewisse pathogenetische Bedeutung zu. Deswegen sind die Gedanken, durch Milzentfernung eine Besserung oder Heilung bei den mit haemolytischen Erscheinungen einhergehenden Erkrankungen herbeizuführen, durchaus richtig. Allgemein sind die Resultate je besser, desto tiefer der haemolytische Milzfaktor in das Wesen der Krankheit eingreift. Bei den meisten Erkrankungen der Haematopoese sind verschiedene Faktoren an dem Zustandekommen der Krankheit beteiligt, deswegen ist eine vollständige Heilung durch Beseitigung nur des einen Faktors nur dort zu erwarten, wo der Milz eine primär-ursächliche pathogenetische Bedeutung zukommt. Die Splenectomie ist nicht imstande, konstitutionelle Anomalien zu beseitigen, aber wohl, sich dadurch ergebende Krankheitszustände zu heilen.

Für das Reticulo-Endotheliale-System bedeutet die Milzexstirpation eine wesentliche Einschränkung.

Im einzelnen betrachtet, ist die Splenectomie bei der chronisch-myeloischen Leukaemie ein paleativer Eingriff, der für Beseitigung gewisser, durch die Größe der Milz allein sich ergebenden Komplikationen dienen soll.

Bei der perniciösen Anaemie hat sich die Milzexstirpation als paleativer Eingriff bewährt, aber durch die Einführung der Lebertherapie ihre Bedeutung verloren.

Bei der Polycythaemie ist die Splenectomie kontraindiziert. Das Gleiche scheint auch bei Panmyelophthise der Fall zu sein .

Bei der essentiellen Thrombopenie spielt die Milz als thrombocytolytisches Organ eine wesentliche pathogenetische Rolle. Die Splenectomie ist bei schweren, durch innere Behandlung nicht beeinflußbaren Fällen angezeigt und leistet gute Dienste, wenn auch die Thrombocytenzahl nach dem vorübergehenden Anstieg unter der Norm bleibt.

Bei dem haemolytischen Ikterus ist die Milzexstirpation, soweit es sich um mit Beschwerden einhergehende Fälle handelt, die Behandlungsmethode der Wahl.

Unsere Fälle von essentieller Thrombopenie und haemolytischem Ikterus zeigen nichts Besonderes, aber beweisen den recht typischen Effekt der Splenectomie und bestätigen somit die allgemein bekannten Erfahrungen auf diesem Gebiet.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. E. Gohrbandt, Berlin, für die gütige Ueberlassung des Themas meinen herzlichsten Dank aussprechen, dgl. Herrn Dr. Witte für die mir freundlichst erteilten Ratschläge.

Herrn Oberarzt Dr. W. Heim sage ich meinen besten Dank für die in Vertretung für den eingezogenen Herrn Prof. Gohrbandt mir erwiesenen Liebenswürdigkeiten.

Literatur.

Adelmann: Zit. bei Th. Naegeli. Hdb. der prakt. Chir., hrsg. Küttner-Lexer, S. 1012.

Adler: Münch. Med. Wchschr., Jg. 76, Nr. 11.

Anschütz: Bruns Beitr. z. klin. Chir. 1928, Bd. 142.

— Ztr. Bl. f. Chir. 1928, S. 810.

Bittner: Fol. haem. 1913, S. 237.

Bolt und Heeres: Klin. Wchschr. 1922, S. 1795.

Brogsitter: Zit. bei Hirschfeld und Mühsam, Chirurgie der Milz, S. 27.

Brown, Daniel N. und R. H. Egerton Elliot: Ref., Ztr. Org. f. ges. Chir. Bd. 84, S. 503.

Brugsch und Gross: Mittlg. Grenzgeb. d. Med. u. Chirg., Bd. 43, S. 64, 1932.

Chauffard: Zit. bei Naegeli, S. 294.

Curschmann: Dtsch. Arch. v. klin. Med., Bd. 142, S. 79, 1923.

Decastello: Ref. Wien. klin. Wchschr. 1913, Nr. 23, S. 951.

— Med. Klin. 1918, Nr. 43.

— Dtsch. Med. Wchschr., 1914, S. 639.

Delhougue, M.: Beitr. z. klin. Chirg., Bd. 104.

Ehrlich: Zit. bei Henschen, Chirurgie der Milz, S. 17.

Eliason Eldridge, L. und L. K. Fergusan: Ref. Ztr. Org. f. ges. Chir. 61, S. 472.

Elliot und Kanaval: Zit. bei Hirschfeld und Mühsam: Chirurgie der Milz, S. 169.

Engel: Fol. haem. 32, S. 139, 1926.

Eppinger: Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin, Verlag Springer, 1920.

Escudero: Ztr. Org. f. Chirg., Bd. 43, S. 724.

Evans W. J. und M. W. Fawler: Ref. Ztr. Org. ges. Chir. 73, S. 545.

Fischer: Dtsch. Med. Wchschr. 1912, S. 410.

Flörken: Münch. Med. Wchschr. 1914, Nr. 23.

Forschbach und Brieger: Klin. Wchschr. 1922, Nr. 17.

Frank: Handbuch der Blutkrankheiten, hrsg. v. Schittenhelm, Bd. 2, S. 430.

— Berl. Klin. Wchschr. 1915, Nr. 18, 19.

Gaensslen: Klin. Wchschr. 1927, S. 929.

— Klin. Wchschr. 1930, S. 1308.

— Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 140, 1922.

Giffin: Zit. Hirschfeld und Mühsam, Chirurgie der Milz, S. 184.

Gilksber, E.: Ref., Ztr. Org. f. ges. Chir. 70, S. 468.

Gregoire, E.: Ref., Ztr. Org. f. ges. Chir., 83, S. 59.

Hauke: Ref., Berliner Klin. Wchschr. 1921, S. 1515.

Hegler und Griesbach: Röntgenpraxis, Bd. 3.

Heilmeyer: Ergebn. der inn. Med., Bd. 53, S. 797, 1937.

— Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 178, S. 89.
Helber: Dtsch. Arch. f. klin. Med., S. 280, 1905.
Henschen: Chirurgie der Milz, 1926.
Herdarft: Ztrbl. f. Chir., Bd. 50.
Hirschfeld und Mühsam: Chirurgie der Milz. Neue dtsch. Chir., Bd. 46, Stuttgart, Verlag Encke, 1930.
Johnston: Zit. bei Th. Naegeli, Handbuch der praktischen Chirurgie, hrsg. von Küttner-Lexer, S. 1012.
Karlbaum: Fol. haem. 20, 1916.
Kaznelson: Ztschr. f. klin. Med., Bd. 83, S. 612.
— Wien. klin. Wchschr. 1916, Nr. 46.
— Wien. Arch. 1, S. 563, 1920.
Kleeblatt: Münch. med. Wchschr. 1919, S. 1291.
Klemperer: Ref. klin. Wchschr. 1923, S. 100.
Klemperer und Hirschfeld: Ther. d. Gegenw., 1913, S. 385.
Kohan: Diss. Milzexstirpation bei perniciöser Anaemie, Berlin 1914.
Koelliker: Ztschr. f. rat. Med., 4, 1846.
Knoll: Fol. haem. 40, S. 205, 1930.
Krumbhaar: Zit. Hirschfeld und Mühsam: Chirurgie der Milz, S. 181.
Krupjuweit: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 80, 168, 1904.
Kulka: Dtsch. Ztschr. f. Chir., Bd. 219, 1929.
Kurloff: Zit. bei Naegeli: Blutkrankheiten, S. 226.
Küttner: Chir. Kongreß, 1907.
Lauda: Die normale und pathologische Physiologie der Milz, Verlag Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1933.
Leschke und Wittkower: Ztschr. f. klin. Med., Bd. 102, S. 649.
Marval, L. de: Ref. Ztr. Org. f. ges. Chir., 82, S. 466.
Maximow: Arch. f. mikrosk. Anatomie, 83, 1913.
Meulengracht: Der chronisch heriditäre haemolytische Ikterus. Verlag Klinkhardt, 1922.
Morawitz: Klin. Wchschr. 1922, Nr. 16, S. 769.
— Klin. Wchschr. 1928, S. 731.
Mosse: Dtsch. med. Wchschr. 1921, Nr. 52, S. 1098.
Naegeli, O.: Krankheiten des Blutes. Verlag Springer, Berlin, 1931.
Pawlow und Silwanski: Zit. bei H. u. M., S. 27.
Pagliani, F.: Ztr. Org. f. ges. Chir. 85, S. 571.
Pel: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 106, S. 592, 1912.
PPemberton, John de J.: Ref. Ztr. Org. f. ges. Chir., 68, S. 660.
Pollitzer: Wien. klin. Wchschr. 1913, S. 952.
Popper, H. L.: Med. Klin. 1935, I, S. 615.
Resch: Ztr. Bl. f. Kind. Hkd. 105, S. 301, 1924.
Rich: Klin. Wchschr. 1922, Nr. 42, S. 2079.
Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. Verlag Springer, Berlin, 1940.
Rosengard: Grzgeb., Bd. 2.
Rosenow: Kongr. Bl. in Med. 1921, S. 487.
Roth: Fol. haem. Bd. 35.
Sauer: Grenzgebiet. Bd. 32.
Seefisch: Chir. Kongr. 1914, S. 228.

Seeliger: Klin. Wchschr. 1924, S. 731.
Silberberg: Ztr. Org. d. ges. Chir. Bd. 65, S. 693.
Simmel: Münch. Med. Wchschr. 1924, S. 1189.
Schilling und Niesen: Klin. Wchschr. 1932, Nr. 15.
Schmidt, M. B.: Path. Tagung, 1914.
Schminke: Münch. med. Wchschr. 1915, Nr. 28.
Schüpbach: Erg. d. inn. Med. u. Kind. Hkde. XXV. Bd., 1924.
Staehelin: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 76.
Schloffer: Zit. bei Henschen, Chirurgie der Milz, S. 155.
Tönissen: Münch. med. Wchschr., 1920, Nr. 37.
Türck: Dtsch. med. Wchschr., 1914, S. 317.
van den Berg: Berl. klin. Wchschr., 1914, S. 1109.
von den Velden und Nipperdey: Dtsch. med. Wchschr. 15, 1932.
Vogel: Dtsch. Ztschr. f. Chir. Bd. 180.
Vulpius: Beitr. z. klin. Chir., Bd. 11.
Wahlquist: Ref. Ztr. Org. f. ges. Chir., Bd. 73, S. 139.
— Ztr. Org. f. ges. Chir., Bd. 82, S. 465.
Weicksel: Ztschr. f. klin. Med., Bd. 94, S. 90, 1922.
Weinert: Bruns Beitr. z. Chir., Bd. 130, S. 582, 1924.
Witts und Zimmermann: Zit. bei Lauda: Physiologie und Pathologie der Milz, S. 67.
Wipple: Zit. bei Th. Naegeli: Handbuch der praktischen Chirurgie, hrsg. Küttner-Lexer.
Ziegler: Dtsch. med. Wchschr. 1910.

Lebenslauf.

Geboren am 25. Januar 1916 zu Sofia (Bulgarien) als Sohn des Dr. Georgi Pop-Kiroff und seiner Ehefrau Maria Pop-Kiroff. 1934 absolvierte ich das Knaben-Real-Gymnasium zu Burgas. Im Oktober 1934 legte ich das Latinum im II. Klassischen Knaben-Gymnasium in Sofia ab. Am 14. November 1934 erfolgte meine Immatrikulation an der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin. Februar 1937 bestand ich das Physikum in Berlin, Januar 1940 das Staatsexamen in Berlin. Zur Zeit Volontärassistent an der III. Chirurgischen Universitäts-Klinik Berlin.